



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**

jc549 U.S. PTO
09/198427



11/24/98

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern,

- 8. Okt. 1998

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

U. Kohler

1991 19 PROPRIO INTELLECTU
L'OFFICINA

1991 19 PROPRIO INTELLECTU
L'OFFICINA

Patentgesuch Nr. 1998 0723/98

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Verfahren zur Herstellung von
(1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten.

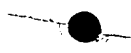
Patentbewerber:

Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung

4002 Basel

Anmeldedatum: 27.03.1998

Voraussichtliche Klassen: C07C



Unveränderliches Exemplar
Exemplar des Originals
Exemplar des Originals

725/98

L.P. 1784, Schweiz - Erstanmeldung
Patentgesuch Nr. vom

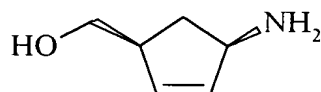
LONZA AG

Gampel / Wallis

(Geschäftsleitung: Basel)

Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten

Die Erfindung beinhaltet ein neues Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten der Formel



I

oder von entsprechenden Säureadditionssalzen aus dem racemischen 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten.

(1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten ist ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung von carbocyclischen Nukleosiden wie z.B. Carbovir[®] (Campell et al, J. org. Chem. 1995, 60, 4602-4616).

Es ist bekannt racemisches 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten mittels (-)- Dibenzoyleweinsäure zu spalten (US-A 5 034 394). Diese Umsetzung hat einerseits den Nachteil, dass die (-)-Dibenzoyleweinsäure teuer ist, andererseits muss die Trennung in Gegenwart von einem genau definierten Gemisch von Acetonitril und Ethanol erfolgen. Dieses Lösungsmittelgemisch kann nicht getrennt werden und muss der Verbrennung zugeführt werden. Die Aufgabe der Erfindung bestand folglich darin, ein einfaches und ökonomisches Verfahren zur Racematspaltung von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten zu entwickeln.

Überraschenderweise gelang die Racematspaltung, gemäss Patentanspruch 1 mit einer optisch aktiven Weinsäure.

Erfindungsgemäss kann die Racematspaltung entweder mit der D-(-)-Weinsäure oder der L-(+)-Weinsäure erfolgen.

Bevorzugt ist die Racematspaltung mit L-(+)-Weinsäure, dies wie nachträglich beschrieben wird nicht aus verfahrenstechnischen Gründen, sondern wegen der grosstechnischen und damit günstigeren Verfügbarkeit dieses natürlichen Weinsäureisomers.

Die Racematspaltung mit D-(-)-Weinsäure wird zweckmässig so durchgeführt, dass das racemische 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten zunächst mit der D-(-)-Weinsäure in Gegenwart eines niederen aliphatischen Alkohols zur Umsetzung gebracht wird.

Geeignete niedere aliphatische Alkohole sind die C₁₋₄-Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-, i-Propanol oder n-, i-, t-Butanol, bevorzugt aber Methanol.

Die Umsetzung die zur Salzbildung führt wird üblicherweise bei einer Temperatur zwischen 20°C und Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur durchgeführt. Nach Abkühlen kristallisiert das gewünschte (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-D-tartrat aus, unter Umständen kann die Kristallisation auch durch Animpfen der Lösung mit Impfkristallen von optisch reinem (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-D-tartrat initiiert werden.

Das kristallisierte (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-D-tartrat kann darauf auf übliche Weise abgetrennt und isoliert werden. Zweckmässig wird zum Zweck einer weiteren Reinigung, aus dem erhaltenen Tartrat mit einer Base das (1R,4S)-1-Amino-4-

(hydroxymethyl)-2-cyclopenten freigesetzt und dieses mit einer Säure in ein geeignetes Säureadditionssalz umgewandelt.

Geeignete Basen zur Freisetzung des (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopentens sind z.B. die Alkalialkoholate, im Falle des Lösungsmittels Methanol ein Alkalimethanolat wie das Natriummethanolat.

Die Base kann auf fachmännisch übliche Weise isoliert werden oder aber in situ, nach Abtrennen des Alkalitartrats, in das genannte Säureadditionssalz umgewandelt werden. Dabei können die üblichen Mineralsäuren wie Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure verwendet werden. Bevorzugt wird direkt, nach Abtrennen des Alkalitartrats Salzsäuregas eingeleitet und damit das (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten in das entsprechende Hydrochlorid überführt.

Gegebenenfalls kann für die Freisetzung des (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopentens aus dem Tartart und die Bildung des Säureadditionssalzes ein Lösungsmittelwechsel vorgenommen werden.

Die Racematspaltung mit L-(+)-Weinsäure wird zweckmässig so durchgeführt, dass das racemische 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten zunächst mit der L-(+)-Weinsäure in Gegenwart eines niederen aliphatischen Alkohols zur Umsetzung gebracht wird.

Geeignete niedere aliphatische Alkohole sind die obengenannten, bevorzugt ist wiederum Methanol.

Die Umsetzung die zur Salzbildung führt wird üblicherweise bei einer Temperatur zwischen 20 °C und Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur durchgeführt. Nach Abkühlen kristallisiert das unerwünschte (1S,4R)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat aus, unter Umständen kann die Kristallisation auch durch Animpfen der Lösung mit Impfkristallen von optisch reinem (1S,4R)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat initiiert werden. Durch Filtration wird das (1S,4R)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat abgetrennt.

Das gewünschte (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat liegt gelöst in der Mutterlauge vor und wird zum Zweck einer weiteren Reinigung zweckmässig, mit einer Base versetzt, wobei das (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten freigesetzt wird. Dieses kann wie oben dargestellt mit einer Säure in ein geeignetes Säureadditionssalz umgewandelt werden.

Sowohl die Umsetzung mit einer Base, als auch die weitere Überführung in das Säureadditionssalz erfolgt zweckmässig wie vorstehend erwähnt.

Das (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-D-tartrat und das (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat sind als nicht literaturbekannte Verbindungen ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Beispiel 1 :**Racematspaltung mit D-(-)-Weinsäure**

- 5 Ein Gemisch aus 8 g (70.6 mmol) racemisches 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten und 10.6 g (70.6 mmol) D-(-)-Weinsäure in 186 g Methanol wurden bei Rückflusstemperatur gelöst. Anschliessend wurde in 2 h auf 20 °C gekühlt. Bei 43 °C wurden Impfkristalle des
10 reinen (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-D-tartrat zugegeben. Das kristallisierte Produkt wurde abfiltriert und getrocknet. Ausbeute : 8.49 g (45.6 % bezogen auf rac. Aminoalkohol) (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-D-tartrat, ee-Wert : 91.1 %.

- Zur Reinigung wurden 8.49 g (32.25 mmol) des Hydrogentartrats in 30 ml Methanol suspendiert und 2 Äquivalente 30 % Natriummethylat zugegeben. Das Natriumtartrat wurde abfiltriert und das Methanol abdestilliert. Der Rückstand wurde in 35 ml Pentanol aufgenommen.
15 Darauf wurden bei 55 °C 1.5 g HCl eingeleitet, die Lösung wurde langsam abgekühlt. Bei 40°C wurde die Lösung mit (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrochlorid angeimpft. Anschliessend wurden 45 ml Aceton zugesetzt, die Suspension langsam auf 0 °C abgekühlt, filtriert und der Rückstand getrocknet. Es wurden 3.91 g (1R,4S)-1-Amino-4-
20 (hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrochlorid mit einem ee-Wert von > 98 % ee erhalten entsprechend einer Ausbeute bezogen auf eingesetztes racemisches (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten von 37 %.

25 Beispiel 2:**Racematspaltung mit D-(-)-Weinsäure**

- Analog Beispiel 1, aber mit 223 g Methanol. und Animpfen bei 50 °C wurde die Racemattrennung durchgeführt. Die Ausbeute betrug 7.98 g (42.9 % bezogen auf eingesetztes
30 racemisches (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten).

Beispiel 3:**35 Racematspaltung mit L-(+)-Weinsäure**

- Ein Gemisch aus 8 g (70.6 mmol) racemisches 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten und 10.6 g (70.6 mmol) L-(+)-Weinsäure in 186 g Methanol wurden bei Rückflusstemperatur
40 gelöst. Anschliessend wurde in 2 h auf 20 °C gekühlt. Bei 43 °C wurden Impfkristalle des reinen (1S,4R)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat zugegeben. Das kristallisierte (1S,4R)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat wurde abfiltriert und getrocknet. (ee-Wert : 91.1 %)

- 45 Zu der Mutterlauge wurden 14 g 30 % methanolisches Natriummethylat zugegeben, darauf das Methanol eingeeengt. Der Rückstand wurde in 35 ml Isobutanol aufgenommen und das unlösliche Natriumtartrat abfiltriert. In das Filtrat wurden bei 55 °C 2 g gasförmige HCl ein-

geleitet. Man gab dann 38 ml Aceton hinzu und liess innerhalb von 1 h auf 10 °C abkühlen. Nach 1 h wurde das (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrochlorid abgenuzt und mit 8 ml Aceton nachgewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man das (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrochlorid in einer Ausbeute von 34 g 31.6 % bezogen auf racemisches 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten mit einem ee-Wert von > 98 %.

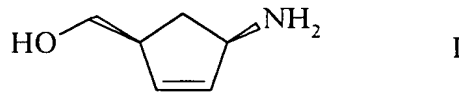
Beispiel 4:

Racematspaltung mit L-(+)-Weinsäure

Die Racematspaltung wurde analog Beispiel 3 mit folgenden Änderungen durchgeführt. Die Mutterlauge wurde eingengt und der Rückstand gelöst in 100 ml 55/45 Ethanol / Methanol bei 73 °C. Dann innerhalb 90 min. wurde auf 20 °C gekühlt, bei 47 °C mit (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat angeimpft. Nach Filtration und Trocknung wurden 7.5 g (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat erhalten. Die weitere Reinigung erfolgte über das Hydrochlorid durch Kristallisation aus Pentanol / Aceton gemäss Beispiel 1.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten der Formel



- oder von entsprechenden Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass racemisches 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten einer Racematspaltung mit einer optisch aktiven Weinsäure unterzogen wird.
2. Verfahren nach Patentanspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Racematspaltung mit D-(-)-Weinsäure durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Patentanspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Racematspaltung mit L-(+)-Weinsäure durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass racemisches 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten mit D-(-)-Weinsäure in Gegenwart eines niederen aliphatischen Alkohols zur Umsetzung gebracht wird, das (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-D-tartrat selektiv kristallisiert wird, mit einer Base das (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten freigesetzt wird und gegebenenfalls mit einer Säure in ein Säureadditionssalz umgewandelt wird.
5. Verfahren nach Patentanspruch 4 dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des racemischen 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten mit D-(-)-Weinsäure in Methanol bei einer Temperatur zwischen 20°C und Rückflusstemperatur erfolgt und dass als Base ein Alkalimethylat eingesetzt wird.
6. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 3 dadurch gekennzeichnet, dass racemisches 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten mit L-(+)-Weinsäure in Gegenwart eines niederen aliphatischen Alkohols zur Umsetzung gebracht wird, das (1S,4R)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat kristallisiert und abgetrennt wird und aus dem in der Mutterlauge gelöst vorliegenden (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat, durch Versetzen mit einer Base das (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten freigesetzt und gegebenenfalls mit einer Säure in ein Säureadditionssalz umgewandelt wird.
7. Verfahren nach Patentanspruch 4 dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des racemischen 1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten mit L-(+)-Weinsäure in Methanol bei einer Temperatur zwischen 20°C und Rückflusstemperatur erfolgt und dass als Base ein Alkalimethylat eingesetzt wird..

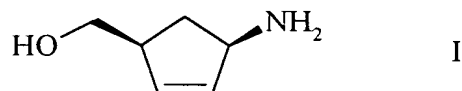
8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet, dass das (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten mit HCl in das entsprechende Hydrochlorid überführt wird.

5 9. (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-D-tartrat

10. (1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten hydrogen-L-tartrat

Zusammenfassung:

(1R,4S)-1-Amino-4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten der Formel



10 wird durch Racematspaltung des Racemats mit optisch aktiver Weinsäure hergestellt.

15

20

25

30

35

40

Basel, 27. März 1998
SREP/B. Rauber/LA

45